

# **СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ И CYFRA 21-1 В КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С АДЕНОКАРЦИНОМОЙ И ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО**

*Мурашко Д. И., Таганович А. Д., Ковганко Н. Н.*

*Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,  
г. Минск, Республика Беларусь*

**Реферат.** Немелкоклеточный рак легкого (НМКРЛ) занимает лидирующую позицию в структуре смертности вследствие злокачественных новообразований. Он включает в себя два основных гистологических подтипа: аденокарциному (АК) и плоскоклеточный рак легкого (ПКРЛ). На сегодня не существует информативных биомаркеров, позволяющих оценить распространенность опухоли на дооперационном этапе. В статье представлены результаты анализа уровня гиалуроновой кислоты (ГК) в крови пациентов с НМКРЛ, АК и ПКРЛ в зависимости от стадии заболевания и характеристик опухоли. Показано, что концентрация этого соединения возрастает в крови пациентов уже при I стадии НМКРЛ и продолжает нарастать на последующих стадиях. Диагностическая эффективность определения уровня ГК в крови пациентов с I–II стадиями АК и ПКРЛ с целью отличия их от здоровых людей составляет 85,3 и 82,7 % соответственно и превышает эффективность измерения концентрации антигена CYFRA 21-1.

Определение уровня ГК в крови позволяет отличить ранние стадии АК и ПКРЛ от поздних с эффективностью 77,1 и 66,0 % соответственно. В отличие от CYFRA 21-1, уровень ГК в крови пациентов с АК и ПКРЛ II стадии существенно выше по сравнению с I стадией. Это указывает на возможность его использования с целью отличия пациентов с I стадией АК и ПКРЛ от II стадии (диагностическая эффективность для АК — 82,1 %, для ПКРЛ — 80,4 %).

**Ключевые слова:** аденокарцинома легкого, плоскоклеточный рак легкого, гиалуриновая кислота, CYFRA 21-1.

**Введение.** Немелкоклеточный рак легкого (НМКРЛ) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований в мире. В 2020 г. смертность от него составила 1,8 млн человек [1]. НМКРЛ является гистологически неоднородным и включает в себя несколько морфологических форм. В структуре заболеваемости НМКРЛ 40 % составляет аденокарцинома (АК). Менее распространенным (30 %) является плоскоклеточный рак легкого (ПКРЛ). Несмотря на морфологические сходства, между АК и ПКРЛ имеется ряд различий, которые касаются особенностей метаболизма опухолевых клеток и характера течения заболевания [2]. По сравнению с ПКРЛ АК чаще развивается у женщин. В отличие от ПКРЛ, она нередко ассоциирована с мутациями генов факторов роста (EGFR) и избыточным весом пациентов. Так, ПКРЛ в большей степени характерен для курящих мужчин. Он лучше поддается воздействию химиопрепаратов и лучевой терапии. Эти обстоятельства свидетельствуют о необходимости отдельного анализа АК и ПКРЛ.

Помимо гистологического подтипа, на эффективность лечения НМКРЛ в значительной степени влияет стадия заболевания. Пятилетняя выживаемость пациентов с I стадией АК и ПКРЛ составляет 79 и 47 %, соответственно. При II стадии она снижается до 52 и 39 %. При IV стадии выживаемость пациентов не превышает 6 % [2]. Наряду с этим несмотря на совершенствование методов диагностики, более чем в 70 % случаев это заболевание выявляется при III–IV стадиях, когда радикальное лечение заболевания затруднено [3]. Это обстоятельство свидетельствует о необходимости поиска потенциальных биомаркеров злокачественного новообразования в крови, которые позволят судить о распространенности опухоли при I и II стадиях.

Ранее уже предпринимались попытки поиска таких маркеров среди неспецифических опухолеассоциированных антигенов.

Одним из них является фрагмент цитокератина 19 CYFRA 21-1. Однако на сегодняшний день определение его концентрации в крови в клинической практике ограничено вследствие недостаточной чувствительности и специфичности этого теста. По данным научной литературы, диагностическая чувствительность измерения концентрации CYFRA 21-1 при ПКРЛ не превышает 75 %. При АК этот показатель еще ниже и составляет 70 % [4].

Характерными чертами злокачественных новообразований является их инвазивный рост и метастазирование. Эти процессы сопровождаются распадом соединительной ткани и выходом ее компонентов в кровь. Значительную долю в структуре межклеточного матрикса составляет ГК [5].

Так, ГК является не только одним из основных компонентов межклеточного матрикса, но и важнейшей сигнальной молекулой. Связываясь со специфическими рецепторами (CD44, RHAMM), она опосредует запуск сигнальных путей, приводящих к адаптации злокачественного новообразования к гипоксии, инвазии и пролиферации опухолевых клеток [6, 7]. Результаты проведенных ранее исследований свидетельствуют о существенном повышении уровня ГК в опухолевой ткани, бронхоальвеолярном лаваже и мокроте пациентов с раком легкого безотносительно гистологического подтипа [8, 9]. Немногочисленные результаты, полученные другими исследователями, указывают на увеличение уровня этого соединения в крови пациентов с НМКРЛ по сравнению со здоровыми людьми [10]. Однако в этих работах не учитывалась распространенность опухолевого процесса и гистологический подтип заболевания. Отсутствуют сведения о диагностической информативности определения уровня ГК в крови пациентов с НМКРЛ.

**Цель работы** — анализ изменения концентрации ГК в крови пациентов с АК и ПКРЛ в зависимости от стадии и дескрипто-

ров опухолевого процесса для оценки диагностической эффективности определения уровня этого показателя при этих подтипах НМКРЛ.

**Материалы и методы.** Было обследовано 115 пациентов с ПКРЛ и 98 пациентов с АК при поступлении в стационар ГУ «РНПЦ

онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова» с 2019 по 2021 г. Характеристика пациентов представлена в таблице 1. В качестве групп сравнения обследовано 42 человека без признаков патологии и 19 пациентов с доброкачественным новообразованием легочной ткани (гамартомой).

Таблица 1 — Характеристика пациентов с НМКРЛ

Показатель	ПКРЛ		АК	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Размер опухоли				
T1	26	22,6	27	27,6
T2	52	45,2	54	55,1
T3	17	14,8	17	17,3
T4	20	17,4	0	0
Метастазы в регионарных лимфоузлах				
N0	88	76,5	46	46,9
N1	7	6,1	18	18,4
N2	15	13	25	25,5
N3	5	4,4	9	9,2
Отдаленные метастазы				
M0	103	89,6	86	87,8
M1	12	10,4	12	12,2

Концентрация ГК в сыворотке крови пациентов измерялась методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием ИФА-наборов Fine Test (КНР) на автоматическом анализаторе Brio (Seac, Италия). Определение концентрации CYFRA 21-1 в сыворотке крови проводили методом иммунохемилюминесцентного анализа (ИХЛА) с помощью наборов реагентов на ИХЛА-анализаторе Cobas e411 (Roche Diagnostics, США).

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 23 (IBM, США). Для оценки нормальности распределения рассчитывался критерий Колмогорова — Смирнова. Так как распределение значений уровня показателей в выборках не подчинялось нормальному, в дальнейшем использовались методы непараметрической статистики. Рассчитывались медиана (Me) и интерквартильный размах (25–75) в виде 25-й и 75-й перцентилей. Для сравнения значений уровня показателей в нескольких выборках использовали критерий Краскелла — Уоллиса. Парные сравнения в анализируемых группах осуществлялись с применением *U*-критерия Манна —

Уитни и поправками Бонферрони на множественные сравнения.

Оценку диагностической информативности лабораторных тестов проводили на основании построения кривых зависимости чувствительности от вероятности ложноположительного результата (ROC-анализ). Рассчитывались оптимальные пороговые значения бинарной классификации и соответствующие им значения диагностической специфичности (ДС) и чувствительности (ДЧ) теста (ДЭ). При всех видах статистического анализа критерий значимости принимали равным 5 %.

**Результаты и их обсуждение.** Концентрация ГК и CYFRA 21-1 в крови пациентов с I стадией обоих гистологических типов НМКРЛ выше по сравнению со здоровыми людьми и пациентами с гамартомой ( $p < 0,01$ ) (таблица 2). При II стадии АК и ПКРЛ уровень ГК возрастает по сравнению с I. Концентрация CYFRA 21-1 при II стадии не отличается от I стадии при обоих гистологических подтипах заболевания. При III–IV стадиях АК и ПКРЛ уровень ГК и CYFRA 21-1 выше по сравнению со II стадией. Рассчитанные коэффи-

циенты корреляции указывают на связь средней силы между концентрацией обоих соединений и стадиями АК и ПКРЛ (для

CYFRA 21-1  $r = 0,374$  и  $0,411$  соответственно; для ГК  $r = 0,517$  и  $0,488$  соответственно).

Таблица 2 — Уровень ГК и CYFRA 21-1 в крови пациентов с АК и ПКРЛ

Показатель	АК		ПКРЛ	
	CYFRA 21-1, мкг/л	ГК, мкг/л	CYFRA 21-1, мкг/л	ГК, мкг/л
Здоровые пациенты	1,4 [1,3; 2,0]	9,0 [7,7; 18,0]	1,4 [1,3; 2,0]	9,0 [7,7; 18,0]
Гамартома	1,3 [1,2; 2,9]	9,3 [7,1; 17,8]	1,3 [1,2; 2,9]	9,3 [7,1; 17,8]
Стадия I	2,7 <sup>1, 2</sup> [2,0; 3,7]	22,4 <sup>1, 2</sup> [15,1; 24,6]	3,0 <sup>1, 2</sup> [2,0; 4,4]	14,5 <sup>1, 2</sup> [12,2; 16,9]
Стадия II	2,9 <sup>1, 2</sup> [2,2; 4,1]	27,9 <sup>1, 2, 3</sup> [23,8; 28,7]	3,0 <sup>1, 2</sup> [2,0; 4,4]	27,3 <sup>1, 2, 3</sup> [21,7; 32,9]
Стадия III–IV	4,4 <sup>1, 2, 3, 4</sup> [3,5; 7,3]	30,2 <sup>1, 2, 3, 4</sup> [27,1; 33,2]	5,4 <sup>1, 2, 3, 4</sup> [3,2; 10,1]	36,3 <sup>1, 2, 3, 4</sup> [31,5; 47,2]

*Примечание* — <sup>1</sup> — достоверная разница по сравнению со здоровыми людьми; <sup>2</sup> — достоверная разница по сравнению с гамартомой; <sup>3</sup> — достоверная разница по сравнению с I стадией; <sup>4</sup> — достоверная разница по сравнению со II стадией.

Несмотря на сходный характер изменения уровня ГК и CYFRA 21-1 в крови пациентов с АК и ПКРЛ с учетом стадии заболевания, анализ концентрации этих соединений в зависимости от дескрипторов опухоли показал различные результаты. Так, уровень CYFRA 21-1 в крови пациентов с АК и Т3 в 1,5 раза выше по сравнению с Т1 ( $p < 0,01$ )

(таблица 3). Концентрация этого антигена при N2-3 возрастает по сравнению с N0 (таблица 3). При ПКРЛ уровень CYFRA 21-1 не изменяется в зависимости от дескрипторов Т и N (таблица 4). Наряду с этим, как и при АК, концентрация этого антигена при M1 существенно выше, чем при M0 (таблицы 3, 4).

Таблица 3 — Концентрация ГК и CYFRA 21-1 в крови пациентов с АК в зависимости от дескрипторов опухоли

Показатель	ГК, мкг/л	CYFRA 21-1, мкг/л
Размер опухоли		
T1	22,4 <sup>1</sup> [15,1; 24,6]	2,7 <sup>1</sup> [2,0; 3,7]
T2	28,7 <sup>1,2</sup> [26,0; 30,2]	3,8 <sup>1</sup> [2,6; 6,4]
T3	33,1 <sup>1,2</sup> [27,0; 46,6]	3,9 <sup>1,2</sup> [3,2; 5,8]
<i>r</i>	0,657	0,311
Метастазы в регионарных лимфоузлах		
N0	23,8 <sup>1</sup> [21,4; 26,0]	2,7 <sup>1</sup> [2,1; 3,3]
N1	28,7 <sup>1,3</sup> [26,7; 30,2]	4,1 <sup>1</sup> [2,6; 7,4]
N2	30,2 <sup>1,3</sup> [30,1; 33,3]	4,4 <sup>1,3</sup> [3,3; 7,4]
N3	33,0 <sup>1,3</sup> [28,6; 46,6]	4,1 <sup>1,3</sup> [3,2; 5,8]
<i>r</i>	0,711	0,478
Отдаленные метастазы		
M0	26,2 <sup>1</sup> [23,8; 30,2]	30,2 <sup>1,4</sup> [27,9; 31,6]
M1	3,1 <sup>1</sup> [2,4; 4,5]	5,5 <sup>1,4</sup> [3,6; 9,8]

*Примечание* — Здесь и далее в таблице 5: <sup>1</sup> — статистически достоверная разница по сравнению со здоровыми людьми; *r* — коэффициент корреляции Спирмена; <sup>2</sup> — статистически достоверная разница по сравнению с T1; <sup>3</sup> — статистически достоверная разница по сравнению с N0; <sup>4</sup> — статистически достоверная разница по сравнению с M0.

Таблица 4 — Концентрация ГК и CYFRA 21-1 в крови пациентов с ПКРЛ в зависимости от дескрипторов опухоли

Показатель	ГК, мкг/л	CYFRA 21-1, мкг/л
Размер опухоли		
T1	15,1 <sup>1</sup> [12,3; 21,9]	—
T2	28,2 <sup>1,2</sup> [22,6; 39,6]	—
T3	38,7 <sup>1,2</sup> [31,3; 49,6]	—
T4	36,3 <sup>1,2</sup> [30,3; 43,8]	—
<i>r</i>	0,618	—
Метастазы в регионарных лимфоузлах		
N0	26,5 <sup>1</sup> [16,4; 35,5]	—
N1	31,7 <sup>1</sup> [26,5; 35,3]	—
N2	41,2 <sup>1,3</sup> [31,2; 52,7]	—
N3	50,6 <sup>1,3</sup> [34,7; 53,5]	—
<i>r</i>	0,400	—
Отдаленные метастазы		
M0	28,2 <sup>1</sup> [20,3; 37,1]	3,6 <sup>1</sup> [2,4; 4,5]
M1	46,7 <sup>1,4</sup> [32,1; 53,8]	8,6 <sup>1,4</sup> [3,6; 9,8]

При обоих гистологических подтипах НМКРЛ уровень ГК возрастает в крови пациентов с T2-4 по сравнению с T1 (таблицы 4, 5). Концентрация этого показателя в крови при АК и N1-3 выше, чем при N0, но не из-

меняется в зависимости от степени вовлечения лимфоузлов в опухолевый процесс. При ПКРЛ уровень ГК в крови пациентов с N1 не отличается от N0. При N2 и N3 он выше по сравнению с N0, но не N1 (таблица 5).

Таблица 5 — Диагностические параметры определения уровня ГК и CYFRA 21-1 в крови пациентов с АК и ПКРЛ

Показатель	ГК, мкг/л		CYFRA 21-1, мкг/л	
	АК	ПКРЛ	АК	ПКРЛ
I–II стадии/здоровые люди				
ДЧ, %	98,2	89,7	88,9	85,2
ДС, %	71,1	71,1	66,7	66,7
ДЭ, %	87,2	83,0	79,2	77,1
AUC	0,962	0,877	0,800	0,803
ПЗ	13,6	12,6	1,6	1,7
I–II стадии/III–IV стадии				
ДЧ, %	88,1	80,4	87,2	67,5
ДС, %	73,2	77,9	70,4	64,8
ДЭ, %	79,6	78,9	77,4	66,0
AUC	0,851	0,843	0,790	0,721
ПЗ	26,9	31,2	3,1	3,8
I стадия /II стадия				
ДЧ, %	72,4	88,6	—	—
ДС, %	92,6	79,2	—	—
ДЭ, %	82,1	85,3	—	—
AUC	0,883	0,848	—	—
ПЗ	25,6	18,7	—	—

Существенные изменения концентрации ГК и CYFRA 21-1 в зависимости от стадии и дескрипторов АК и ПКРЛ уже при I и II

стадиях заболевания и еще более значительный ее рост на последующих стадиях дают основания для оценки диагностических па-

раметров ее определения в крови пациентов. Результаты ROC-анализа свидетельствуют, что диагностическая чувствительность измерения ГК в сыворотке крови для отличия I и II стадий АК от здоровых людей чрезвычайно высока и составляет 98,2 % (специфичность — 71,1 % при пороговом значении 13,6 мкг/л). При I и II стадиях ПКРЛ чувствительность определения этого показателя для порогового значения 12,6 мкг/л гораздо ниже и составляет 89,7 % (таблица 5).

Как при АК, так и при ПКРЛ диагностическая эффективность определения уровня CYFRA 21-1 в крови была ниже, чем у ГК. Диагностическая чувствительность измерения концентрации этого антигена в сыворотке крови при I и II стадиях АК была достаточно высокой (88,9 %, пороговое значение 1,6 мкг/л), но специфичность оставалась низкой (66,7 %). При I–II стадиях ПКРЛ диагностические параметры измерения CYFRA 21-1 были сопоставимы с таковыми при АК (таблица 5).

Диагностическая чувствительность определения уровня ГК в крови с целью отличия ранних (I–II) стадий АК от поздних (88,1 %) выше, чем при ПКРЛ (80,4 %), однако специфичность, напротив, ниже (таблица 5). Эффективность измерения концентрации CYFRA 21-1 с этой целью при АК незначительно уступает таковой уровня ГК и составляет 77,4 % (пороговое значение — 3,1 мкг/л). Эффективность этого теста с целью различия ранних и поздних стадий ПКРЛ существенно ниже (66,0 %, пороговое значение 3,8 мкг/л) (таблица 5).

Концентрация ГК в крови пациентов с АК и ПКРЛ II стадии существенно выше по сравнению с I стадией (см. таблицу 2). Чувствительность измерения уровня ГК в крови пациентов со II стадией АК составила 72,4 % (пороговое значение — 25,6 мкг/л) при сравнительно высокой специфичности (92,6 %) (таблица 5). Диагностическая чувствительность измерения концентрации ГК с целью отличия II стадии ПКРЛ от I существенно выше, чем при АК (88,6 %). Однако специфичность этого теста, напротив, ниже, чем при ПКРЛ (79,2 % при пороговом значении 18,7 мкг/л).

Таким образом, АК и ПКРЛ являются наиболее распространенными подтипами

НМКРЛ, которые характеризуются агрессивным и бессимптомным течением. Несмотря на морфологические сходства, между ними имеется ряд различий. В первую очередь они касаются выживаемости пациентов. При ПКРЛ пятилетняя выживаемость вдвое ниже по сравнению с АК. Однако даже у пациентов с АК этот показатель уже при II стадии существенно снижается по сравнению с I, а при IV стадии не превышает 6 % [2].

В настоящее время информативные и специфичные биомаркеры этих заболеваний в крови пациентов отсутствуют. Ранее предпринимались попытки измерения в крови пациентов с АК и ПКРЛ концентрации некоторых опухолеассоциированных антигенов с диагностической целью. Повышение концентрации наиболее информативного из них, фрагмента цитокератина 19 CYFRA 21-1, в крови было характерно для ПКРЛ, но даже в этом случае диагностическая чувствительность этого теста не превышала 75 % [4]. При I и II стадиях ПКРЛ чувствительность составила лишь 41 % [11]. Сведения об информативности определения этого показателя при I и II стадиях АК в научной литературе отсутствуют.

ГК является важнейшим составляющим инвазии и метастазирования злокачественных новообразований, поэтому увеличение ее уровня в биоматериале пациентов по мере прогрессирования опухолевого процесса является закономерным и ожидаемым. Результаты исследований, проведенных с использованием мокроты и бронхоальвеолярной лаважной жидкости пациентов с раком легкого, свидетельствуют, что диагностическая информативность определения ГК в них превышает 80 % [12]. При этом в работах не учитывался гистологический подтип опухоли и стадия заболевания.

В крови пациентов с раком легкого наблюдается существенный рост концентрации ГК [10]. Однако оценка уровня этого соединения в крови в зависимости от распространенности и гистологического подтипа опухоли ранее не проводилась. Диагностическая эффективность измерения ГК в сыворотке крови при НМКРЛ также не определялась.

**Заключение.** Результаты настоящего исследования свидетельствуют о сходном характере изменения уровня ГК и CYFRA 21-1 в крови пациентов с АК и ПКРЛ. Наряду с

этим анализ концентрации этих соединений в зависимости от характеристик опухоли продемонстрировал различные результаты. Уровень CYFRA 21-1 изменяется в зависимости от размера и метастазирования опухоли при АК, но не ПКРЛ. Уровень ГК в крови пациентов с N1 отличается от N0 только при АК.

Предпринятый ROC-анализ позволил сделать заключение о различных оптимальных пороговых значениях и диагностической информативности определения ГК и CYFRA 21-1 при АК и ПКРЛ. Однако при

обоих подтипах эффективность измерения концентрации ГК превышала таковую CYFRA 21-1 при отличии ранних (I–II) стадий от здоровых людей и поздних (III–IV) стадий. Еще одним преимуществом измерения концентрации ГК в крови является возможность использования с целью отличия I стадии заболевания от II. Эффективность измерения уровня ГК с этой целью при обоих подтипах НМКРЛ превысила 80 %. Это дает основание рекомендовать определение концентрации ГК в сыворотке крови пациентов в качестве потенциального биомаркера АК и ПКРЛ.

#### Список цитированных источников

1. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / H. Sung [et al.] // *CA Cancer J. clin.* — 2021. — Vol. 71, № 3. — P. 209–249.
2. The comparison between adenocarcinoma and squamous cell carcinoma in lung cancer patients / B.-Y. Wang [et al.] // *J. of cancer res. and clin. oncol.* — 2020. — Vol. 146, № 1. — P. 43–52.
3. Late detection of lung cancer [Electronic resource]. — 2014. — Mode of access: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(14\)70371-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(14)70371-7/fulltext). — Date of access: 04.05.2023.
4. CYFRA 21-1 tests in the diagnosis of non-small cell lung cancer: A meta-analysis / L. Fu [et al.] // *Int. J. biol.* — 2019. — Vol. 34, № 3. — P. 251–261.
5. Inflammation, Extracellular Matrix Remodeling, and Proteostasis in Tumor Microenvironment [Electronic resource]. — 2021. — Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8346982/>. — Date of access: 04.05.2023.
6. Hyaluronan: Metabolism and Function [Electronic resource]. — 2020. — Mode of access: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33171800/>. — Date of access: 04.05.2023.
7. Hypoxia regulates CD44 expression via hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  in human gastric cancer cells / G. Liang [et al.] // *Oncol. Lett.* — 2017. — Vol. 13, № 2. — P. 967–972.
8. Prognostic value of hyaluronan expression in non-small-cell lung cancer: Increased stromal expression indicates unfavorable outcome in patients with adenocarcinoma / R. Pirinen [et al.] // *Int. J. cancer.* — 2001. — Vol. 95, № 1. — P. 12–17.
9. Clinical utility of hyaluronic acid values in serum and bronchoalveolar lavage fluid as tumor marker for bronchogenic carcinoma / J. R. Hernández Hernández [et al.] // *Int. J. biol. markers.* — 1995. — Vol. 10, № 3. — P. 149–155.
10. Serum hyaluronic acid levels in cancer / E. H. Cooper [et al.] // *Br. J. cancer.* — 1988. — Vol. 58, № 5. — P. 668–669.
11. Cyfra 21-1 new marker for non-small cell lung cancer / J. Nikliński [et al.] // *Pneumonol Alergol Pol.* — 1994. — Vol. 62, № 5–6. — P. 227–232.
12. Monitoring non-small cell lung cancer progression and treatment response through hyaluronic acid in sputum [Electronic resource]. — 2022. — Vol. 55. — Mode of access: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35320334/>. — Date of access: 04.05.2023.

## Comparative study of the diagnostic significance of determining the level of hyaluronic acid and CYFRA 21-1 in the blood of patients with adenocarcinoma and squamous cell lung cancer

*Murashka D. I., Tahanovich A. D., Kauhanka N. N.*

*Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus*

Non-small cell lung cancer (NSCLC) occupies a leading position in the structure of mortality due to malignant neoplasms. It includes two main histological subtypes: adenocarcinoma (AC) and

squamous cell lung cancer (SCC). To date, there are no informative biomarkers to assess the prevalence of a tumor at the preoperative stage. This paper presents the results of the analysis of the level of hyaluronic acid (HA) in the blood of patients with NSCLC, AC and SCC, depending on the stage of the disease and the characteristics of the tumor. It has been shown that the concentration of this compound increases in the blood of patients already at stage I of NSCLC and continues to increase at subsequent stages. The diagnostic efficiency of determining the level of HA in the blood of patients with stages I–II of AC and SCC in order to distinguish them from healthy people is 85,3 % and 82,7 %, respectively, and exceeds the efficiency of measuring the CYFRA 21-1 antigen concentration. Determination of the level of HA in the blood makes it possible to distinguish the early stages of AC and PCRL from the later ones with an efficiency of 77,1 and 66,0 %, respectively. Unlike CYFRA 21-1, the level of HA in the blood of patients with stage II AC and SCC is significantly higher compared to stage I. This indicates the possibility of its use in order to distinguish patients with stage I AC and PCRL from their stage II (diagnostic efficacy for AC — 82,1 %, for SCC— 80,4 %).

**Keywords:** lung adenocarcinoma, squamous cell lung cancer, hyaluronic acid, CYFRA 21-1.

*Поступила 26.06.2023*